

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-215789

(43)Date of publication of application : 18.08.1998

(51)Int.Cl.

A23K 1/18

A23K 1/16

A23K 1/16

(21)Application number : 09-348494

(71)Applicant : NIPPON SODA CO LTD

(22)Date of filing : 03.12.1997

(72)Inventor : MORIKAWA TAKAO
SASAOKA SEIJI
SAITO SHIGERU
SUGAWARA MASATO
MUTO KO
YABUTA SHIGENORI

(30)Priority

Priority number : 08342583

Priority date : 06.12.1996

Priority country : JP

(54) FEED ADDITIVE FOR RUMINANT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain lumen bypass pharmaceuticals for ruminants which are safe, are improved in the solubility at long-time immersion and have excellent bypassing and digestible and absorbable properties by forming prescribed coating layers on the circumferences of specific nucleus pharmaceuticals.

SOLUTION: This feed has the coating layers on the circumferences of the nucleus pharmaceuticals. The nucleus pharmaceuticals contain biologically active materials, such as methionine and lysine hydrochlorate at 50 to 90(wt.%) of the nucleus pharmaceuticals. These active materials consist of 10 to 50% (A) (i) ≥ 1 kinds selected from 8 to 24C (un)satd. aliphatic monocarboxylic acid, 8 to 24C aliphatic alcohol, 2 to 8C (un)satd. aliphatic di- or tricarboxylic acid and (ii) ≥ 1 kinds of 12 to 24C (un)satd. aliphatic monocarboxylate. These materials are dispersed in a protective material having the weight ratio of the components i and ii within a range of 30/70 to 10/90. The coating layers on the circumferences of the nucleus pharmaceuticals consist of (B) ≥ 1 kinds selected from 12 to 24C (un)satd. aliphatic monocarboxylate or polymers and zeins which do not dissolve in a neutral region and dissolve in an acidic region.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

28.06.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-215789

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月18日

(51) Int.Cl.⁶

A 2 3 K 1/18
1/16

識別記号

3 0 1

3 0 5

F I

A 2 3 K 1/18
1/16

B

3 0 1 G

3 0 1 F

3 0 5 Z

審査請求 未請求 請求項の数9 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-348494

(22) 出願日 平成9年(1997)12月3日

(31) 優先権主張番号 特願平8-342583

(32) 優先日 平8(1996)12月6日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000004307

日本曹達株式会社

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

(72) 発明者 森川 隆男

千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内

(72) 発明者 笹岡 誠治

千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内

(72) 発明者 斎藤 繁

千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内

(74) 代理人 弁理士 東海 裕作

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反芻動物用飼料添加剤

(57) 【要約】

【課題】 生態系に安全な天然物由来物質を保護物質として生物学的活性物質を高濃度に含み経済的に有利なルーメンバイパス製剤を得ることを目的とする。

【解決手段】 核製剤の周囲にコーティング層を有する反芻動物用ルーメンバイパス製剤において、該核製剤が核製剤の50～90重量%の生物学的活性物質を含みかつその活性物質が10～50重量%の保護物質中に分散していること及び核製剤の周囲のコーティング層は炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸の塩または中性領域で溶解せず酸性領域で溶解するポリマー、ツェインから選ばれる少なくとも1種からなることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 核製剤の周囲にコーティング層を有する反芻動物用ルーメンバイパス製剤において、該核製剤が核製剤の50～90重量%の生物学的活性物質を含みかつその活性物質が10～50重量%の下記保護物質

〔I〕中に分散していること及び核製剤の周囲のコーティング層は下記〔I〕からなることを特徴とする反芻動物用ルーメンバイパス製剤。

〔I〕下記1)と2)からなり、1)と2)の重量比が30:70～10:90の範囲にある保護物質；

1) 下記a) b) c) から選ばれる少なくとも1種

a) 炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸

b) 炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の水酸基を1有する脂肪アルコール

c) 炭素数2～8を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸ジまたはトリカルボン酸

2) 炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸の塩の少なくとも1種

〔I〕炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸の塩又は、中性領域で溶解せず酸性領域で溶解するポリマー、ツェインから選ばれる少なくとも1種

【請求項2】 生物学的活性物質がアミノ酸である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項3】 生物学的活性物質がメチオニン、リジン塩酸塩から選ばれた少なくとも1種である請求項2記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項4】 生物学的活性物質が2-ヒドロキシ-4-メチルメルカプト酪酸、2-ヒドロキシ-4-メチルメルカプト酪酸の塩から選ばれた少なくとも1種である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項5】 保護物質〔I〕の炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸がラウリン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸から選ばれた少なくとも1種である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項6】 保護物質〔I〕の炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸の塩がカルシウム塩である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項7】 炭素数12～24を有する脂肪酸モノカルボン酸のカルシウム塩のCa濃度が該カルシウム塩重量の7～12重量%である請求項6記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項8】 保護物質〔I〕に使用される炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸の塩の純度が90重量%以上の高純

度な脂肪酸モノカルボン酸の塩である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項9】 〔I〕からなるコーティング層の量がコーティングされる核製剤100重量部に対して2から20重量部である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、飼料添加剤に係わり、さらに詳しくは反芻動物用として好適な生物学的活性物質を保護物質中に分散し保護したルーメン（第1胃）バイパス製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】反芻動物用ルーメンバイパス製剤は、各種アミノ酸、各種ビタミン、その他の生物学的活性物質の一種または複数種を含んだ製剤であって、反芻動物のルーメン内における生物学的活性物質の溶出と微生物による分解を制限する一方で、第四胃以降の消化器官での生物学的活性物質の溶出と吸収を可能とする機能を有するものである。

【0003】反芻動物の飼育に際し、飼料と共にルーメンバイパス製剤を投与することは栄養学的、臨床学的な有益性から普及が進んでいる。ルーメンバイパス製剤において、生物学的活性物質を高濃度に含むことは、実用上経済的に有利で望ましいことである。また、製剤硬度も飼料混合や咀嚼に対する耐久性等の点で重要である。しかしながら、生物学的活性物質の濃度を高めようとすると製剤中の保護物質の比率が低下するためルーメンバイパス性や硬度を保つのが困難な傾向があり、保護物質にも従来よりも高度な特性が必要になる。このため、従来のマトリックス型ルーメンバイパス製剤の生物学的活性物質の濃度は、50%以下の低濃度であった。

【0004】ルーメンバイパス製剤の概念と実例はすでに多くのものが公知となっているが、マトリックス型製剤で生物学的活性物質を50%以上の高濃度で含有する製剤（高含有製剤）の実用例はない。脂肪酸モノカルボン酸（脂肪酸）の塩（脂肪酸塩）を保護剤とする例も開示されているが、50%以上の高濃度の生物学的活性物質を含む組成で良好なルーメンバイパス性を示す例は開示されていない。

【0005】特開平2-163043号には、脂肪酸塩とそれに相溶する油脂系化合物を保護物質とするマトリックス型製剤の概念が開示されているが、生物学的活性物質の濃度については10%以下で50%以上の例についての具体的記載はない。また、国際公開WO/12731号には保護物質として脂肪酸カルシウムとステアリンアルコールを58:2(97:3)の比率で使用した例が記載されているが生物学的活性物質の濃度は50%以下である。

【0006】特開昭56-154956号には、油脂系

の保護物質を使用したマトリックス型製剤の例があるが、生物学的活性物質の組成比は50%以下であり、保護物質の組成も異なっていて、本発明の範囲の例示はない。

【0007】USP5425963号には飼料添加物として高純度脂肪酸カルシウム塩およびその製造方法が開示されているが、本発明とは目的が異なり、保護物質の組成、生物学的活性物質の含有量も大幅に異なっている。

【0008】特公平3-31423には炭素数14以上の脂肪酸塩の被覆が例示されているが、被覆層は脂肪酸塩含量90%以下の混合物層であり、また核粒子の構成が異なっている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記のような従来技術の問題点に鑑みてなされたもので、油脂、ロウのような生態系に安全な天然物由来物質を保護物質として生物学的活性物質を高濃度に含み経済的に有利なルーメンバイパス製剤を得ることを目的としている。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、すでに生物学的活性物質を脂肪酸塩とそれに相溶する油脂系化合物とからなる保護物質をマトリックスとするルーメンバイパス製剤を開示(WO91/12731号)しているが、さらに検討を進めた結果、高濃度の生物学的活性物質を保護してルーメンを通過させる保護物質の組成は、低濃度の場合とは異なって非常に限定された範囲となり、特定の組成比の脂肪酸モノカルボン酸の塩と脂肪酸カルボン酸または脂肪アルコールからなる保護マトリックスにより50%以上の高濃度でルーメンバイパス性に優れた製剤が得られることを見出し、さらにこれを脂肪酸モノカルボン酸の塩でコーティングすることにより特に長時間の第一胃浸漬時のルーメンバイパス性が向上することを見出して本発明に到達した。

【0011】即ち、本発明は、核製剤の周囲にコーティング層を有する反芻動物用ルーメンバイパス製剤であり、該核製剤が核製剤の50~90重量%の生物学的活性物質を含みかつその活性物質が10~50重量%の下記保護物質〔I〕中に分散していること及び核製剤の周囲のコーティング層は下記〔I〕からなることを特徴とする反芻動物用ルーメンバイパス製剤。

〔I〕下記1)と2)からなり、1)と2)の重量比が30:70~10:90の範囲にある保護物質;

1) 下記a) b) c) から選ばれる少なくとも1種

a) 炭素数8~24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸

b) 炭素数8~24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の水酸基を1有する脂肪アルコール

c) 炭素数2~8を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸ジまたはトリカルボン酸

2) 炭素数12~24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸の塩の少なくとも1種

〔I1〕炭素数12~24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸の塩又は、中性領域で溶解せず酸性領域で溶解するポリマー、ツェインから選ばれる少なくとも1種

ただし、本発明における重量%は乾燥重量%を意味し、80~120℃の通常の乾燥で除かれる水分(吸着水分)を除いた重量に基づいている。

【0012】

【発明の実施の形態】以下さらに詳細に本発明を説明する。本発明に用いられる生物学的活性物質は、反芻動物に投与することにより生物学的な活性を示す物質で、かつ、経口投与ではルーメンで分解され、有効に消化吸収されにくい物質、例えば、メチオニン、リジン塩酸塩等のアミノ酸、2-ヒドロキシ-4-メチルメルカプト酪酸およびその塩等のアミノ酸誘導体、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ビタミンA、ビタミンE等のビタミン類、ぶどう糖、果糖等の糖類、抗生物質、駆虫薬等の各種獣医薬等である。これらの活性物質は単独でも使用されるが2種以上を混合使用してもよい。

【0013】これらの生物学的活性物質の総量は核製剤の50~90重量%であり、好ましくは60~85重量%の高濃度が好ましい。この範囲よりも少ない範囲では経済的に不利になり、多い範囲は、ルーメンバイパス性が低下するとともに製造が困難となる。

【0014】本発明に用いられる保護物質は、実質的に脂肪酸塩と脂肪酸(モノ、ジ、トリ)カルボン酸または脂肪アルコールからなる。使用される保護物質の量は生物学的活性物質と必要に応じて添加された改質剤の量により変化し、核製剤の10~50重量%の範囲で選択される。脂肪酸塩は、バイパス油脂とも称され、ルーメンで分解されず第四胃以降で消化される性質があり、本発明における保護物質の主成分である。この脂肪酸塩は保護物質の70~90重量%の範囲の量で用いられる。この範囲外では生物学的活性物質が高濃度でかつルーメンバイパス性の優れた製剤は得られない。

【0015】本発明に用いられる脂肪酸塩とは、直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸モノカルボン酸の塩であり、該塩の脂肪酸モノカルボン酸の炭素数は12~24で、これより少ない範囲ではルーメンバイパス性が低下し、これより多い範囲は、第四胃以降の消化性が低下するためいずれも好ましくない。脂肪酸モノカルボン酸を例示すれば、ラウリル酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレイン酸などを挙げることができ、これらの1種または2種以上を使用することができる。特に入手の容易さよりバーム脂肪酸や牛脂脂肪酸のような動植物由来の前記酸の混合物が好ましく使用できる。

【0016】脂肪酸塩の例としては、上記範囲の炭素数を有する脂肪族モノカルボン酸のカルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられるが、好ましくはカルシウム塩である。

【0017】本発明保護物質〔I〕に用いられる脂肪酸塩は、高純度であることが好ましく、特に固形分中の脂肪酸塩純度（以下純度と記す）が、90%以上であることが好ましい。ここでいう脂肪酸塩の純度は、油脂分析法の常法であるエーテル類、ケトン類等の溶剤で脂肪酸塩を抽出処理した時の不溶解残分を意味し、吸着水分を除外して算出した重量%である。ただし、この抽出処理に用いる溶剤は脂肪酸塩を溶解せず混入する油脂分を溶解するものを選定する。

【0018】また、脂肪酸塩に含まれるカルシウム等の塩基は、ほぼ当量か過剰であることが硬度等の物性面で好ましく、カルシウム塩の場合にはカルシウムとして7~12重量%好ましくは7~10重量%が好ましい。カルシウムの定量は、公知の分析法を使用できるが、通常は脂肪酸塩を灰化した後、その灰分に含まれるカルシウムを定量する。

【0019】脂肪酸塩の原料になる牛脂脂肪酸やバーム油脂肪酸には通常5~40%程度のトリグリセライド等が含まれており、その他に反応制御剤や安定剤等の各種化合物が添加されることがある。これらは、反応生成物である脂肪酸塩に未反応成分として混入し不純物となる。市販の脂肪酸塩には不純物を20%程度含有するものもある。高含有製剤においては、このような不純物は製剤のルーメンバイパス性や硬度を低下させるため脂肪酸塩の純度は高いことが好ましい。

【0020】本発明の保護物質として脂肪酸塩とともに用いられる脂肪族カルボン酸または脂肪族アルコールは、脂肪酸塩の結晶性を低下させるとともに生物学的活性物質と保護マトリックスとの親和性を改善する成分と考えられ、脂肪酸塩に相溶する範囲の量で用いることが好ましい。これらの融点は、反芻動物の体温に近い方が好ましい傾向がある。その使用量の範囲は、保護物質の10~30重量%でこの範囲外では良好なルーメンバイパス性が得られない。

【0021】本発明に用いられる脂肪族モノカルボン酸の炭素数は、8~24好ましくは12~18で、これよりも少ないものでは製剤が軟化してルーメンバイパス性が低下し、これより多い範囲では、第四胃以降の消化性が低下して、いずれも良い結果が得られない。

【0022】脂肪族モノカルボン酸としては、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ペヘニン酸、水素添加したひまし油脂肪酸等の脂肪族モノカルボン酸およびそれら混合物が例示でき、市場品の多くは、動植物油のケン化精製品である。

【0023】本発明に用いられる水酸基を1有する（一価の）脂肪アルコールの炭素数は、8~24好ましくは12~18で、これよりも少ないものでは製剤が軟化してルーメンバイパス性が低下し、これより多い範囲では、第四胃以降の消化性が低下して、いずれも良い結果が得られない。

【0024】本発明に用いられる脂肪アルコールの例としては、オクタノール、ノナノール、デカノール、ウンデカノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、エイコサノール、ドコサノール、ドデセノール、フィセチルアルコール、ゾーマリルアルコール、オレイルアルコール、ガドレイルアルコールおよびこれらの異性体が挙げられる。

【0025】本発明に用いられる脂肪族ジまたはトリカルボン酸の炭素数は2~8好ましくは2~6で、この範囲外では良好なルーメンバイパス性が得られない。脂肪族ジまたはトリカルボン酸の例としては、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、リンゴ酸、クエン酸等が挙げられる。

【0026】本発明においては、成形性、機械的強度、その他の改質のためにライスワックス、カルナウバロウ、密ロウ等のロウ、ワックス類、エチルセルロース、プロピルセルロース、ポリエチレン、キトサンおよびその誘導体、pH感知性のポリマー等の各種ポリマー類、有機物、無機物の粉末、安定剤、香料等の各種添加剤等を必要に応じて改質剤として添加することができる。また、これらの改質剤を表面を被覆する脂肪酸塩の改質に使用することもできる。

【0027】本発明のルーメンバイパス製剤の核製剤の製造方法は、公知の各種造粒法が可能であるが、押出造粒法が好ましく、さらに空隙率が小さく、水分含量の少ない製剤を得るため、混練工程での真空脱気と造粒直後に水、冷風等により製剤を急冷することが好ましい。

【0028】核製剤の形状は、特に制限はないが、球形、回転楕円形、砲弾形、円筒形等の角の少ない形状が好ましい。製剤の大きさは、飼料成分として適正であれば良いが、好ましくは、粒径、長さ等で0.5mm~10mmの範囲、いわゆる顆粒からペレットの大きさで任意に選択できる。

【0029】本発明のコーティング層に用いられる脂肪酸塩〔II〕は、上記の保護物質〔I〕に用いられる脂肪酸塩と同様なものを例示でき、核製剤の保護物質として用いたものと同一のものが好適に用いられるが、必ずしも同一であることを要しない。

【0030】また、中性領域で溶解せず、酸性領域で溶解するポリマー、ツェインの例としては、ベンジルアミノメチルセルロース、ジメチルアミノメチルセルロース、ヒベリルエチルヒドロキシエチルセルロース、セルロースアセテートジエチルアミノアセテート、セルロ

ースアセテート、ジブチルアミノヒドロキシブロビルエーテル等のセルロース誘導体、ビニルジエチルアミン-ビニルアセテートコポリマー、ビニルベンジルアミン-ビニルアセテートコポリマー、ポリビニルジエチルアミノアセトアセタール、ビニルビベリジルアセトアセタール-ビニルアセテートコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリジメチルアミノエチルメタクリレート、ポリジエチルアミノメチルステレン、ポリビニルエチルピリジン、ビニルエチルピリジン-スチレンコポリマー、ビニルエチルピリジン-アクリロニトリルコポリマー、メチルビニルピリジン-アクリロニトリルコポリマー、メチルビニルピリジン-スチレンコポリマー等のポリビニル誘導体、キトサン、アルギン酸カルシウム等の多糖類の金属塩、炭酸カルシウム、第3リン酸カルシウム、第2リン酸カルシウム、第3リン酸マグネシウム、リン酸亜鉛、リン酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸鉛、炭酸コバルト等の塩酸より弱酸性で、生体に受容可能な酸の水不溶性金属塩等が挙げられる。

【0031】コーティング層を形成する方法は、脂肪酸塩の粉末と押出造粒法等で得た核製剤を混合し、回転式の容器中で混合物を加熱攪拌する方法が例示できる。加熱温度は、核製剤の軟化温度（融点）よりも高く、脂肪酸塩の軟化温度（融点）よりも低い温度が選択される。この範囲よりも低い温度では脂肪酸塩の粉末が十分付着せず、この範囲よりも高い温度では、粒子同志や粒子と容器の付着が生じて操作に支障がでる。

【0032】コーティング層となる脂肪酸塩の量は、核製剤100重量部に対して脂肪酸塩2~20重量部、さらに好ましくは3~15部が好適な範囲となる。コーティング層の量の上限は、製剤と脂肪酸塩の性質で決まると考えられ、脂肪酸塩の粉末は一定量を越えては付着しない。脂肪酸塩が過剰で付着しない粉末が残るのは特に問題にはならない。

【0033】脂肪酸塩の粉末の粒度は50メッシュバス好ましくは100メッシュバスが好適に用いられる。

【0034】

【実施例】本発明を、実施例および比較例により、さらに詳細に説明する。ただし、本発明の範囲は、以下の実施例により何らの制限を受けるものではない。

【0035】比較例1

牛脂脂肪酸カルシウム塩（純度97.3%）28重量部（以下、部と記す）、バルミチン酸7部、メチオニン65部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径2mmのダイから熔融押出し、水冷却式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均直径2mm、平均長さ2mmのほぼ円筒形のルーメンバイパス製剤を得た。

【0036】比較例2

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度94.0%）25

部、ラウリン酸5部、メチオニン70部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.2mmのダイから熔融押出し、水冷式カッターで切断して、平均最大径1.2mm、平均長さ1.2mmの砲弾形の製剤を得た。遠心脱水処理後、室温で送風乾燥してルーメンバイパス製剤を得た。

【0037】比較例3

牛脂脂肪酸カルシウム塩（純度97.3%）23部、バルミチン酸4部、メチオニン71部、エチルセルロース1部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.6mmのダイから熔融押出し、水冷式カッターで切断し、平均径1.6mm、平均長さ1.6mmのほぼ円筒形の製剤を得た。遠心脱水処理後、40°Cで16時間乾燥してルーメンバイパス製剤を得た。

【0038】比較例4

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度97.1%）32部、ミリスチン酸5部、メチオニン62.5部、ビタミンEアセテート0.5部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.2mmのダイから熔融押出し、水冷式カッターで切断して、平均径1.2mm、平均長さ1.2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。次にこの製剤100部に骨粉1部を混合し50°Cに加熱したキルンに入れゆっくり回転させながら40分間かけて通過させ、冷風を当てて室温に冷却し、ルーメンバイパス製剤を得た。

【0039】比較例5

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度94.0%）20部、ラウリン酸4部、グリセリルモノステアレート1部、メチオニン65部、リジン塩酸塩10部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.2mmのダイから熔融押出し、水冷式カッターで切断して、平均径1.2mm、平均長さ1.2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。次にこの製剤を50°Cに加熱したキルンに入れゆっくり回転させながら50分間かけて通過させ、冷風を当てて室温に冷却し、ルーメンバイパス製剤を得た。

【0040】実施例1

牛脂脂肪酸カルシウム塩を粉碎して、100メッシュバスの粉末〔A〕を得た。比較例1の製剤200部と粉末〔A〕20部を101のフラスコにいれ、フラスコを回転させながら品温を90°Cに加熱し、粉末〔A〕を製剤に付着させコーティング層を形成した。

【0041】実施例2

比較例2の製剤200部と粉末〔A〕26部を101のフラスコにいれ、フラスコを回転させながら品温を90°Cに加熱し、粉末〔A〕の粉末を製剤に付着させコーティング層を形成した。

【0042】実施例3

バーム油脂肪酸カルシウム塩を粉碎して、100メッシ

ュバスの粉末〔B〕を得た。比較例3の製剤と粉末〔B〕を実施例1と同様の比率と装置で品温85℃で加熱処理して粉末〔B〕を製剤に付着させてコーティング層を形成した。

【0043】実施例4

バーム油脂脂肪酸カルシウム塩を粉砕して、100メッシュバスの粉末〔B〕を得た。比較例4の製剤と粉末〔B〕を実施例1と同様の比率と装置で品温85℃で加熱処理して粉末〔B〕を製剤に付着させてコーティング層を形成した。

【0044】実施例5

ステアリン酸カルシウム塩を粉砕して、150メッシュバスの粉末〔C〕を得た。比較例5の製剤100部と粉末〔C〕8部を実施例1と同様の装置で品温95℃で加熱処理して粉末〔C〕を製剤に付着させてコーティング層を形成した。

【0045】脂肪酸塩のカルシウム濃度：脂肪酸塩1gを550℃で灰化後、塩酸に溶解し希釈後発光分光光度計（ICP）で定量分析し、脂肪酸塩の乾燥重量に対するカルシウム濃度を算出した。

【0046】硬度：錠剤硬度計を使用。製剤に加重をかけ破壊が開始する加重を測定し硬度とした。

上記の製剤を下記各模擬溶出液（液温40℃）に順次浸漬し、その溶出性から製剤性能を評価した。

【0047】第一胃溶出率：製剤をpH6.4の模擬第一胃液に浸漬し16時間振とうした時に溶出した活性物質の製剤中活性物質に対する比であり、第一胃溶出性を評価する。

第四胃溶出率：第一胃溶出率測定後、固形物を濾別し、その固形物をpH2.0の模擬第四胃液に浸漬し2時間

振とうした時に液に溶出した生物学的活性物質の製剤中活性物質に対する比であり、第四胃溶出性を評価する。

小腸溶出率：第四胃溶出率測定後、固形物を濾別し、その固形物をpH8.2の模擬小腸液に浸漬し4時間振とうした時に液に溶出した生物学的活性物質の製剤中活性物質に対する比であり、小腸溶出性を評価する。

【0048】模擬第一胃液：第一胃液対応液であり、リン酸水素2ナトリウム2.5g、リン酸2水素カリウム6.7gを水に溶解して全量を1lとした溶液で、pHは6.4。

【0049】模擬第四胃液：第四胃液対応液であり、0.2N塩化カリウム50ml、及び0.2N塩酸10mlに水を加えて全量を200mlとした溶液で、pHは2.0。

【0050】模擬小腸液：炭酸水素ナトリウム9.8g、塩化カリウム0.57g、リン酸2ナトリウム12水塩9.30g、塩化ナトリウム0.47g、及び硫酸マグネシウム7水塩0.12g、牛の胆汁末0.05g、リパーゼ0.05gを水に溶解して全量を1lとした溶液で、pHは8.2。

【0051】ナイロンバッグ（NB）試験：ルーメンフィステルを装着したホルスタイン種の雌牛（体重約60kg、ルーサンと配合飼料を給与）2頭のルーメン中に60メッシュのナイロン袋に詰めた製剤サンプルを所定の時間浸漬し、浸漬前後の製剤中メチオニン濃度比からメチオニン溶出率を算出した。

【0052】

【表1】

第1表 溶出率評価結果(実施例)

実施例No		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
製 劑 性 状	形状	円筒形	砲弾形	円筒形	円筒形	円筒形
	外径-長さ (mm)	2.0-2.0	1.2-1.2	1.8-1.6	1.2-1.2	1.2-1.2
	生物学的 活性物質	種 類	リファニン	リファニン	リファニン / ビタミン E	リファニン / リン酸塩
	濃度 (%)	65	70	71	62.5/0.5	65/10
保 護 物 質	硬 度	330	350	290	340	330
	(1) 脂肪族カルボン酸	パルミチン酸	ラウリン酸	パルミチン酸	ミリスチン酸	ラウリン酸
	(2) 脂肪酸 Ca塩	原料脂肪酸	牛脂	パーム油	牛脂	パーム油
	Ca濃度	8.3	7.4	8.3	7.9	7.4
被 覆 後	純 度	97.3	94.0	97.3	97.1	94.0
	(1) : (2)	20:80	17:83	15:85	14:86	17:83
	コーティング層量 (%)	10	13	10	10	8
	メチオニン濃度 (%)	59	62	65	57	59
溶 出 率 評 価	a)第一胃溶出率 (%) 16H	6	7	7	5	9
	b)第四胃溶出率 (%) 2H	9	11	9	30	37
	c)小腸溶出率 (%) 4H	71	69	63	41	39
N B	16H 後溶出率 (%)	5	7	8	5	9
	24H 後溶出率 (%)	9	12	13	11	16

【0053】

* * 【表2】

第2表 溶出率評価結果(比較例)

実施例No		比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
製 劑 性 状	形状	円筒形	砲弾形	円筒形	円筒形	円筒形
	外径-長さ (mm)	2.0-2.0	1.2-1.2	1.6-1.6	1.2-1.2	1.2-1.2
	生物学的 活性物質	種 類	リファニン	リファニン	リファニン / ビタミン E	リファニン / リン酸塩
	濃度 (%)	65	70	71	62.5/0.5	65/10
保 護 物 質	硬 度	330	350	290	340	330
	(1) 脂肪族カルボン酸	パルミチン酸	ラウリン酸	パルミチン酸	ミリスチン酸	ラウリン酸
	(2) 脂肪酸 Ca塩	原料脂肪酸	牛脂	パーム油	牛脂	パーム油
	Ca濃度	8.3	7.4	8.3	7.9	7.4
被 覆 後	純 度	97.3	94.0	97.3	97.1	94.0
	(1) : (2)	20:80	17:83	15:85	14:86	17:83
	コーティング層量 (%)	10	13	10	10	8
	メチオニン濃度 (%)	59	62	65	57	59
溶 出 率 評 価	a)第一胃溶出率 (%) 16H	8	9	10	5	12
	b)第四胃溶出率 (%) 2H	11	23	10	55	43
	c)小腸溶出率 (%) 4H	66	58	60	28	31
N B	16H 後溶出率 (%)	12	11	14	10	15
	24H 後溶出率 (%)	23	21	25	22	28

【0054】

【発明の効果】第1表の実施例と第2表の比較例の対比で示される様に、本発明の実施例1～5のルーメンバイパス製剤はいずれも模擬第一胃液溶出率が低く、バイパス性が良好であり、特に24時間のルーメン浸漬後の溶出率（減量）が小さく特に長時間のバイパス性が改良されていることがわかる。実施例では模擬第四胃液での溶出率が低下してはいるが、模擬小腸液での溶出率との合計はほとんど変わらず、消化吸収性は低下しないことも*

* 示されている。

【0055】以上のように特定の組成比の脂肪酸塩と特定の脂肪族カルボン酸または一価の脂肪アルコールからなる保護物質により50重量%以上の高濃度の生物学的活性物質を含み良好なルーメンバイパス性を示すマトリックス型製剤が得られ、さらにその表面に脂肪酸塩のコーティング層を設けることにより、特に長時間の浸漬時の溶出性が改良されたルーメンバイパス製剤を得ることができた。

フロントページの続き

(72)発明者 菅原 正人
千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内

(72)発明者 武藤 香
千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内
(72)発明者 藪田 茂紀
千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内